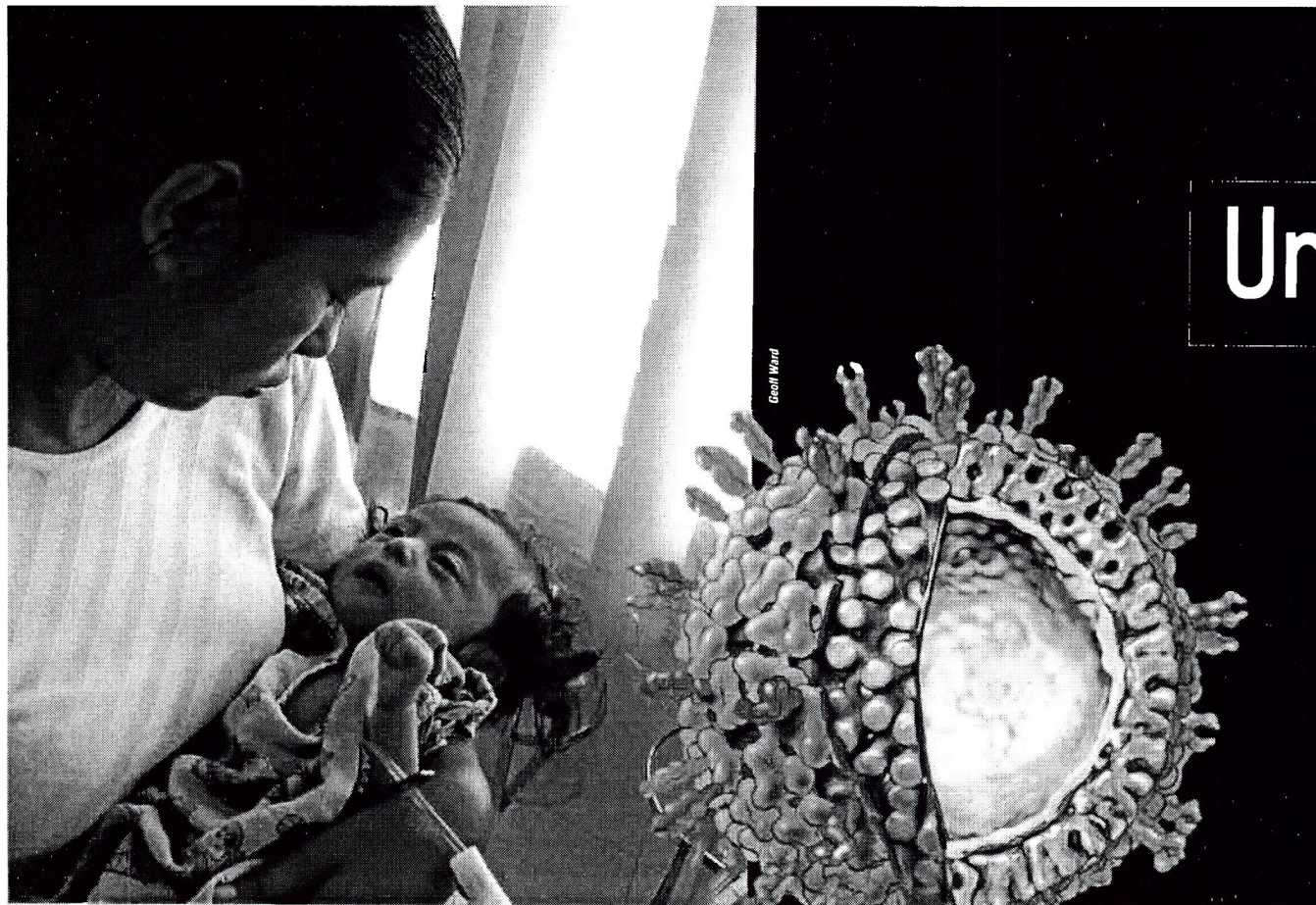


Scientific American

<http://www.sciam.com>

"New Hope for Defeating Rotavirus". Scientific American, Roger I. Glass, MD, PhD,
April 2006.



Nous savons que le virus Ebola en Afrique et le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en Asie sont des virus meurtriers. Toutefois, le rotavirus a emporté davantage de vies humaines. Ce virus infecte les tout jeunes enfants. Il provoque des vomissements et une diarrhée qui, si elle est grave, déshydrate l'enfant, ce qui conduit à un état de choc, et parfois à la mort. Chaque année, le rotavirus tue 610 000 enfants dans le monde, ce qui représente environ cinq pour cent de l'ensemble des décès des enfants de moins de cinq ans (voir l'encadré page 52). En France, il y aurait 300 000 épisodes annuels de gastro-entérites aiguës, dont 160 000 graves. Environ 18 000 enfants seraient hospitalisés et une dizaine mourraient d'une infection par le rotavirus.

Cependant, en janvier 2006, 30 ans après que des biologistes ont identifié pour la première fois l'agent pathogène, deux nouveaux vaccins contre le rotavirus se sont révélés efficaces lors de vastes essais cliniques. La mise au point de ces vaccins fut compliquée. Aujourd'hui, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation (GAVI pour *Global Alliance for Vaccines and Immunization*) considèrent le vaccin contre le rotavirus comme une priorité.

En 1973, Ruth Bishop, une microbiologiste travaillant sur les maladies gastro-intestinales à l'Hôpital de Melbourne, en Australie, a identifié le rotavirus chez l'homme. À cette époque, on ignorait les causes des diarrhées infantiles. La maladie était répandue et souvent grave, mais l'agent pathogène était rarement identifié. L'équipe de R. Bishop a alors observé au microscope électronique des biopsies de duodénum ou d'intestin grêle d'enfants en phase aiguë de

gastro-entérites : un virus en forme de roue (d'où le nom de « rotavirus ») infectait les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale (voir la figure 2).

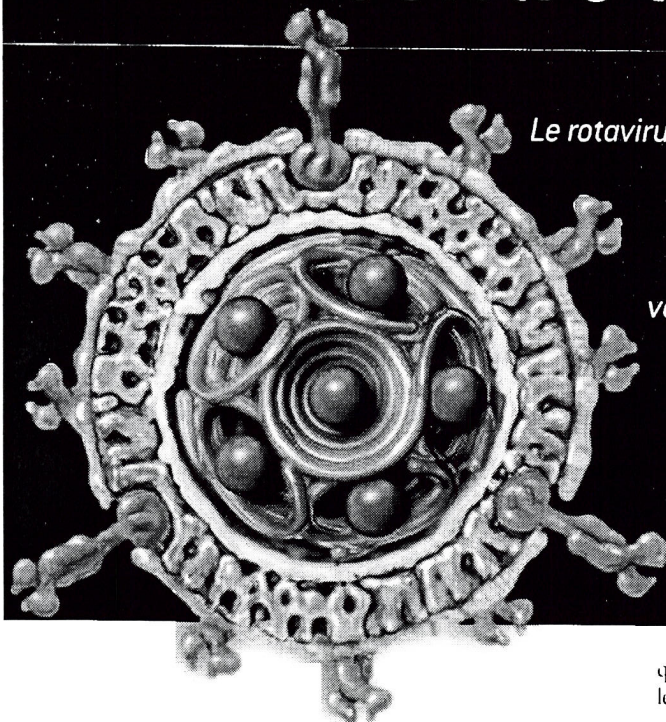
Identifier le responsable

En 1979, ma femme et moi-même avons « rencontré » le rotavirus lorsque nous sommes partis au Bangladesh pour travailler au Centre international de recherche sur les maladies diarrhéiques. Dans ce pays, les diarrhées étaient une cause majeure de décès. Chaque année, l'hôpital de Dacca accueillait tellement de patients souffrant de gripes dites intestinales atypiques que certains ne pouvaient être admis dans l'hôpital. Nous avons été surpris de constater que de nombreux enfants étaient contaminés non pas par le choléra, des salmonelles ou *Escherichia coli*, mais par le rotavirus. À l'aide d'un test simple, nous avons alors montré que le rotavirus était responsable de 25 à 40 pour cent des admissions d'enfants de moins de cinq ans souffrant d'une diarrhée.

Différentes études ont donné des résultats similaires. Qui plus est, elles ont montré non seulement que le rotavirus est très répandu, mais aussi qu'il est l'une des principales causes de décès dans les pays les plus pauvres. En 1985, l'Institut américain de médecine a inscrit le rotavirus en tête de liste des maladies nécessitant d'urgence un vaccin dans les pays en développement.

En 1986, quand je suis revenu au Centre américain de lutte contre les maladies (CDC), la fréquence et la répartition

vaccin contre le rotavirus



Le rotavirus est la première cause des diarrhées infantiles graves, voire mortelles. Après 30 ans de recherches, deux vaccins susceptibles de le vaincre seront bientôt commercialisés.

Roger Glass

1. Le rotavirus cause des diarrhées, souvent graves, notamment dans les pays pauvres. Ce virus est constitué de trois couches de protéines enfermant le génome. VP7 (en orange) forme la surface externe et est hérissée de spicules de VP4 (en rose). Dans la couche supérieure, VP6 (en bleu) participe à la transcription des gènes du virus, une étape essentielle à la synthèse des protéines virales dans les cellules infectées. Ces trois protéines entraînent une réaction immunitaire chez la personne infectée : elles sont indispensables à la formulation des vaccins. VP2 (en jaune) est le constituant principal de la coque interne. VP1 et VP3 (les sphères rouges) sont des enzymes qui interviennent dans la copie du génome viral. Le génome (en vert) comporte 11 segments d'ARN double brin, étroitement enroulés dans la coque. Ils codent les protéines structurales VP, ainsi que des protéines non structurales (NSP), telle la toxine NSP4.

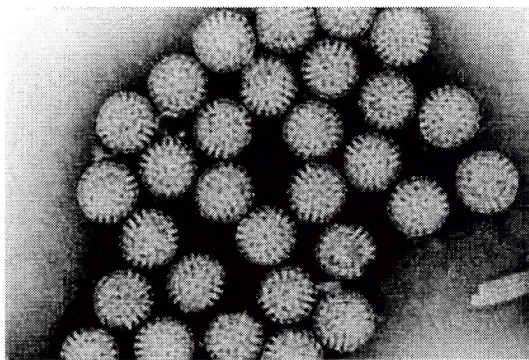
de l'infection par le rotavirus étaient inconnues. Cette maladie était rarement diagnostiquée et elle ne figurait pas sur les listes de la Classification internationale des maladies. Après avoir observé l'impact du rotavirus au Bangladesh, nous avons décidé d'évaluer l'ampleur de la maladie aux États-Unis. Comment estimer l'importance d'une maladie qui n'est jamais citée, qui n'existe pas sur les registres des hôpitaux et qui n'est pas reconnue ? Ma collègue Mei-Shang Ho a montré que la diarrhée représentait 12 pour cent des hospitalisations d'enfants de moins de cinq ans aux États-Unis et que la cause était inconnue. Des études plus approfondies ont révélé que le rotavirus serait responsable de ces cas non diagnostiqués. Qui plus est, trois points intéressants se sont dégagés de ces travaux : l'infection par le rotavirus est saisonnière, sévissant pendant les mois d'hiver avec un pic de décembre à mars ; la majorité des enfants hospitalisés ont moins de cinq ans ; enfin,

quelle que soit la saison, le rotavirus provoque les diarrhées les plus graves chez les petits.

Aujourd'hui, les épidémiologistes savent que le rotavirus est la première cause de diarrhée infantile dans le monde, infectant presque tous les enfants de moins de cinq ans. Contrairement aux bactéries qui se propagent par le biais de l'eau et des aliments contaminés, touchant surtout les habitants des pays pauvres, le rotavirus n'a pas de frontière géographique : cet agent pathogène, très contagieux, se répand facilement et frappe partout. Tous les enfants sont des cibles potentielles, mais les conséquences de l'infection diffèrent. De bonnes conditions sanitaires n'empêchent pas la transmission de la maladie.

Diverses études moléculaires et cliniques témoignent de la virulence du rotavirus. Moins de dix particules virales déclenchent la maladie chez le jeune enfant (voir l'encadré page 53). Une gouttelette de salive contenant le virus sur le pouce ou le jouet d'un bébé suffit. Porté à la bouche, le virus s'achemine vers les cellules épithéliales tapissant les intestins, où il se multiplie rapidement : en 24 heures, dix particules virales deviennent des millions. Ils inondent les cellules intestinales de leurs protéines et toxines et les tuent. Puis l'épithélium desquame et un flux de liquide et d'électrolytes s'écoule dans des accès de diarrhée. Sans un traitement contre la déshydratation, un enfant perd jusqu'à dix pour cent de son poids et un état de choc survient en moins de deux jours.

Heureusement, les enfants survivant à leur première infection n'ont pas de séquelles et ne sont généralement pas infectés une nouvelle fois. Ils développent une immunité naturelle, c'est-à-dire que leur système de défense reconnaît rapidement le rotavirus et empêche sa réplication lors d'une nouvelle invasion. Étant donné que beaucoup



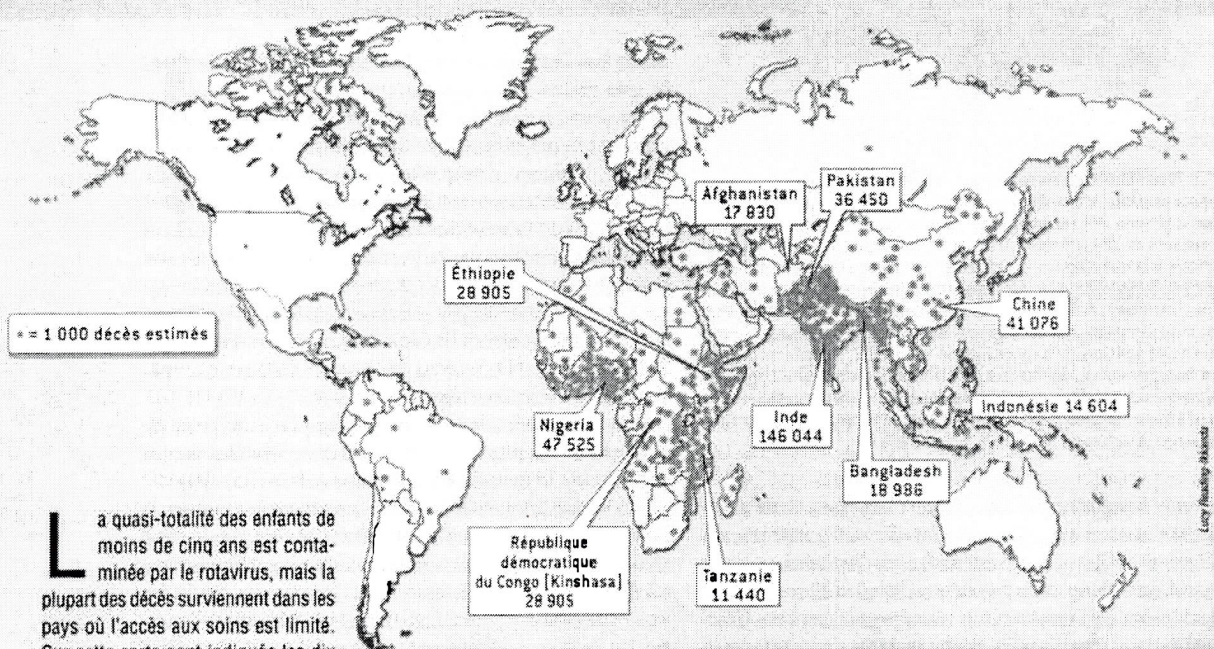
2. Le rotavirus, vu au microscope électronique, a la forme d'une roue. Chaque particule mesure quelque 75 nanomètres de diamètre.

d'enfants tombent gravement malades lors de la première infection, un vaccin imitant cette immunité naturelle serait la meilleure solution pour sauver des vies.

Les vaccins sont des armes thérapeutiques efficaces contre les maladies infectieuses. Ils sont constitués soit d'agents pathogènes vivants ou morts, soit de leurs protéines clés, si bien qu'ils trompent le système immunitaire en lui faisant croire à une attaque. En réaction, le système immunitaire produit des anticorps contre le vaccin (qui est inoffensif), comme il le ferait contre le virus lui-même. Ainsi, en cas d'invasion ultérieure par l'agent responsable de la maladie, le système immunitaire est amorcé et prêt à libérer des anticorps pour juguler l'invasion.

Il y a 20 ans, des sociétés pharmaceutiques se sont intéressées à la mise au point d'un vaccin contre le rotavirus. En raison d'un marché potentiel mondial, les coûts élevés de son développement semblaient justifiés. En outre, sa distribution devrait être aisée, même dans les endroits reculés : il serait ajouté au Programme universel de vaccination des enfants, qui, sous le contrôle de l'OMS et de l'UNICEF, délivre déjà des vaccins à environ 80 pour cent des enfants du monde. Différentes approches ont été envisagées pour l'élaboration de vaccins contre le rotavirus – utilisation de souches humaines ou animales, de virus vivants ou tués, de virus entiers ou fragmentés. Cependant, les biologistes ont suivi l'exemple d'Albert Sabin, qui a conçu le vaccin oral contre la poliomyélite. Sabin pensait que les virus vivants atténués, qui se répliquent un peu, sans déclencher de maladie, imitent mieux que les virus tués la protection acquise lors d'une infection naturelle. En outre, dans le cas du rotavirus, un vaccin oral déclencherait une réaction immunitaire dans le système gastro-intestinal, là où elle serait la plus utile. Par conséquent, les biologistes se sont concentrés sur des souches de rotavirus vivantes atténuées et pouvant être administrées par voie orale.

Les pays où le rotavirus tue



La quasi-totalité des enfants de moins de cinq ans est contaminée par le rotavirus, mais la plupart des décès surviennent dans les pays où l'accès aux soins est limité. Sur cette carte sont indiqués les dix pays qui ont compté le plus grand nombre de décès par rotavirus en 2003.

Au Bangladesh, les habitants des zones rurales parcourent souvent de longs trajets avec des moyens de transport lents (photographie de gauche). Les bébés souffrant de diarrhée aiguë, qui atteignent un hôpital à Dacca, sont placés sur des lits de camp qui recueillent les excréments liquides dans un seau. Une mère donne à son enfant malade une solution de réhydratation (photographie de droite).



En 1983, le premier vaccin contre le rotavirus sortait des laboratoires. Francis André des Laboratoires *SmithKline-RIT* à Rixensart en Belgique (aujourd'hui *GlaxoSmithKline Biologicals*) et Timo Vesikari, pédiatre à l'Université de Tampere en Finlande, ont préparé et testé un vaccin dérivé d'une souche bovine de rotavirus; une telle souche se multiplie bien en culture et est naturellement atténuée chez les humains. Le premier essai clinique mené en Finlande a été un succès: le vaccin réduisait de 88 pour cent la probabilité qu'un enfant vacciné souffre d'une grave infection par le rotavirus. L'immunité était bien acquise par un vaccin vivant oral. De surcroît, ce vaccin n'entraînait pas d'effets secondaires. *SmithKline-RIT* a alors lancé des essais cliniques dans d'autres pays et, à la fin des années 1980, on pensait mettre fin aux décès dus au rotavirus. Cependant, les résultats des essais menés en Afrique et au Pérou se sont révélés contradictoires et décevants, sans que l'on sache pourquoi; une mauvaise situation sanitaire, des infections non traitées, la malnutrition et les parasites perturbent les réactions immunitaires d'un enfant au vaccin. La société pharmaceutique décida d'arrêter son programme contre le rotavirus.

Les biologistes de l'Institut américain de recherche pour la santé (le NIH pour *National Institutes of Health*) et de l'Ins-

titut Wistar de Philadelphie ont supposé que la souche bovine de ce vaccin avait été trop atténuée pour se répliquer et déclencher une réaction immunitaire efficace. Ils ont alors cherché de nouvelles formulations. Par exemple, Albert Kapikian du NIH a identifié une souche du rotavirus chez le macaque rhésus, et Fred Clark et Stanley Plotkin, de l'Institut Wistar, ont trouvé une autre souche bovine capable de se répliquer davantage. Les souches ont été préparées pour des essais cliniques, mais les résultats ont été à nouveau décevants.

Pendant ce temps, la structure moléculaire du rotavirus était mise à nu. Le rotavirus, en coupe, a la forme d'une roue, mais il est en réalité une sphère constituée de trois couches, qui renferme le génome du virus constitué de 11 segments d'ARN double brin (voir la figure 1); chaque segment code une seule protéine, sauf un qui en code deux. Les 12 protéines ainsi obtenues sont de deux types: certaines ont un rôle structural (elles forment le virus) et d'autres non (elles sont fabriquées dans la cellule infectée par le virus). Les protéines virales structurales ou VP sont numérotées de 1 à 7 (VP1, VP2, etc.), et les protéines non structurales ou NSP de 1 à 5. Ces dernières participent à la réplication du virus et perturbent les cellules infectées.

Comment agit le rotavirus ?

Le rotavirus est très infectieux: dix particules virales suffisent pour déclencher la maladie.

1. Le virus pénètre dans l'organisme par la bouche, apporté par un pouce contaminé. Les particules passent ensuite dans l'estomac, puis dans l'intestin.



Cellule épithéliale

Sous-particule virale

Toxine

Intestin

2. Les protéines VP4 se lient aux cellules épithéliales tapissant l'intestin.

3. Les protéines VP4 et la coque externe restent à l'extérieur de la cellule épithéliale, mais le reste de la particule virale (la sous-particule) pénètre dans la cellule.

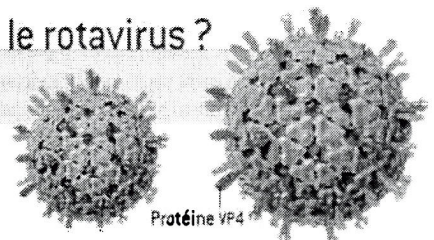
4. Les gènes du virus commandent alors la production de milliers de nouvelles particules virales et de molécules toxiques. Ces dernières empoisonnent même des cellules proches, non infectées par le virus, et du liquide est libéré par le tissu intestinal.

5. Les cellules infectées libèrent de nouveaux virus qui envahissent des cellules saines et le cycle se répète.

6. L'intestin se remplit de cellules épithéliales mortes et de fluides gastrique et tissulaire, que l'organisme évacue sous forme d'une diarrhée abondante, symptôme caractéristique de la maladie due au rotavirus.

Liquide et particules quittant l'organisme

Cellule morte



Protéine VP4

Rotavirus

La coque du virus, essentielle au déclenchement de la réaction immunitaire, a été particulièrement étudiée. La protéine VP7 façonne la surface grumeleuse et VP4 forme des spicules à l'extérieur de la « roue ». La protéine la plus abondante dans le virus, VP6, soutient VP7 et stimulerait aussi l'immunité. La protéine non structurale NSP4 est une toxine qui déclenche la diarrhée. Diverses variétés de ces protéines existent et chaque souche du virus en porte une combinaison spécifique. Lorsque deux souches virales infectent la même cellule, leurs segments de gènes peuvent se réassortir et former de nouvelles combinaisons et donc de nouvelles versions du virus. Ainsi, des virus dits « réassortants » apparaissent en permanence, mais peu d'entre eux survivront. Parmi les 42 souches distinctes de rotavirus identifiées à ce jour sur la base de leur combinaison en protéines VP7 et VP4, seules quatre ou cinq sont responsables de 90 pour cent des infections dans le monde entier.

Exploitant la capacité naturelle du rotavirus à réassortir ses gènes, A. Kapikian et son collègue du NIH, Harry Greenberg, ont créé des virus réassortants, qui présentent les caractéristiques d'un vaccin et ne déclenchent pas de maladie. Ils ont d'abord combiné dix gènes d'un rotavirus simien, atténuant le virus, avec l'un des gènes codant une protéine de surface, la VP7, d'une souche humaine. Ainsi, ils ont fabriqué trois virus, chacun ayant une version humaine différente de la protéine VP7, et un virus présentant une quatrième protéine VP7 existant aussi bien dans les souches simiennes qu'humaines. Ensuite, ils ont mélangé les quatre

virus pour créer un vaccin dit tétravalent : il est censé offrir une protection contre les quatre souches de rotavirus les plus fréquentes chez l'homme.

En 1991, l'Agence américaine du médicament (la FDA pour *Food and Drug Administration*) a accordé à la Société pharmaceutique *Wyeth Ayerst* (devenue *Wyeth Pharmaceuticals*) l'autorisation de fabriquer et de tester ce vaccin, nommé *RotaShield*. Pendant cinq ans, la société lança aux États-Unis, en Finlande et au Venezuela des essais cliniques de grande ampleur pour vérifier la sûreté du *RotaShield* et sa capacité à déclencher une réaction immunitaire d'efficacité durable. En 1998, le *RotaShield* a été homologué par la FDA, et recommandé par le CDC et par l'Académie américaine de pédiatrie pour une vaccination systématique de tous les enfants américains. En neuf mois, plus de 600 000 enfants ont reçu 1,2 million de doses de *RotaShield*.

Restait à tester le vaccin chez les enfants sous-alimentés des pays en développement, où les vaccins oraux contre la poliomyélite et le choléra étaient moins efficaces qu'ailleurs. Certes, le prix d'une dose de vaccin était élevé pour la plupart des pays pauvres, mais on disposait enfin d'un outil pour lutter contre le rotavirus. Puis ce fut le désastre. En 1999, plusieurs nourrissons ont développé une grave complication dans les deux semaines suivant la vaccination : une partie de leur intestin s'est invaginée et obstruée. L'enfant souffrait beaucoup et l'invagination intestinale devait être rapidement traitée par lavement, insufflation d'air ou intervention chirurgicale. Parfois, l'intestin se perforait et le nourrisson


Palais de la découverte & POUR LA SCIENCE

vous invitent à assister à la conférence

**Les limites
de la préservation
de la biodiversité**

**Mardi 13 Juin 2006
à 18h30**

avec Hervé Le Guyader
Professeur à l'Université
Pierre et Marie Curie

 **France culture**

Au Palais de la découverte
Avenue Franklin-D.-Roosevelt
75008 Paris
www.palais-decouverte.fr

Entrée libre
Inscription obligatoire à
biodiversite@palais-decouverte.fr

mourait. Le CDC, qui supervisait l'expérience *RotaShield*, a tout de suite interrompu le programme de vaccination.

Au départ, le CDC estimait qu'un enfant vacciné sur 2500 risquait une telle invagination, ce qui était inacceptable. Des études ultérieures ont ramené la probabilité à un pour 11 000 et certaines ont montré que, jusqu'à trois mois, les nourrissons présentaient moins de risques que les plus âgés. En administrant uniquement le vaccin aux nouveau-nés, la probabilité d'invagination de l'intestin passait à un pour 30 000. Ce risque était-il acceptable aux États-Unis, où les enfants sont souvent hospitalisés, mais meurent rarement d'une infection par le rotavirus ? Qu'en était-il dans les pays en développement, où le rotavirus tue un enfant sur 200 ? Devait-on retirer un vaccin qui aurait sauvé un demi-million de vies par an ? Après maintes discussions entre les organisations internationales et les dirigeants des pays en développement, on conclut qu'il était impossible de distribuer un vaccin dont les risques de complication étaient avérés, annihilant ainsi un vaccin dont le lancement avait pris 15 ans et coûté des centaines de millions d'euros. Il fallait trouver autre chose.

Pourquoi les enfants qui contractent naturellement le rotavirus ne présentent-ils pas plus d'invagination intestinale que les autres enfants ? Pourquoi la vaccination augmentait-elle ce risque ? Le problème était probablement dû au virus rhésus utilisé pour le vaccin, mais d'autres vaccins oraux à rotavirus vivants ne devraient pas présenter ce risque. Deux laboratoires pharmaceutiques se sont à nouveau pen-

chés sur le rotavirus. *GlaxoSmithKline* créa un vaccin dérivé d'une seule souche humaine atténuée. L'infection naturelle par le rotavirus n'étant pas associée à l'invagination, le nouveau vaccin ne devrait pas produire cet effet secondaire. De surcroît, ce vaccin ne serait administré qu'aux nourrissons âgés de 6 à 13 semaines, diminuant encore le risque. Simultanément, *Merck* développa un vaccin pentavalent constitué de cinq souches de rotavirus réassorties à partir de souches bovines et humaines. Les souches bovines se répliquent peu et engendrent peu de fièvre. Seuls des nourrissons de moins de 12 semaines ont été vaccinés et suivis durant les essais cliniques.

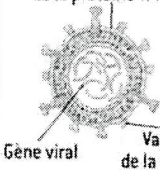
Une nouvelle piste

Les deux sociétés ont alors demandé l'autorisation pour des essais cliniques à la FDA qui, pour éviter les difficultés rencontrées avec le *RotaShield*, réclama que les essais soient suffisamment étendus pour détecter tout risque, même faible, associé au vaccin. Chaque test porta sur 70 000 nourrissons : ce furent les essais les plus importants et les plus coûteux jamais réalisés pour des vaccins. Au début de l'année 2006, *Merck* et *GlaxoSmithKline* ont achevé leurs essais cliniques : leurs vaccins protègent 85 à 98 pour cent des enfants contre les diarrhées aiguës et réduisent notablement les hospitalisations pour gastro-entérites. En outre, les enfants vaccinés ne développent pas plus d'invagination intestinale que les enfants non vaccinés.

Deux vaccins contre le rotavirus

Deux vaccins contre le rotavirus se sont révélés efficaces lors d'essais cliniques de grande ampleur.

Variant G1
de la protéine VP7



Gène viral

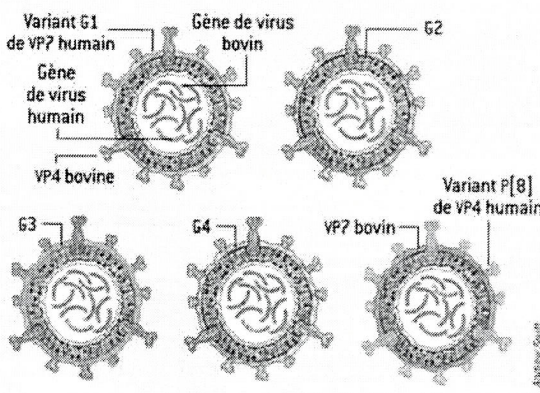
Variant P[8]
de la protéine VP4

Rotarix

Produit par *GlaxoSmithKline*, le *Rotarix* est un vaccin monovalent constitué d'une souche de rotavirus humain, mais qui est capable de protéger contre les souches les plus fréquentes. Le vaccin comporte les variantes G1 et P[8] de VP7 et de VP4. Un tel virus humain déclencherait la maladie s'il était fonctionnel. Cependant, le fabricant l'a affaibli grâce à une méthode standard de culture cellulaire : il ne provoque pas de symptômes, mais se réplique suffisamment pour déclencher une réaction immunitaire chez la personne vaccinée.

Rotateq

Fabriqué par *Merck* et distribué en France par *Sanofi Pasteur MSD*, le *Rotateq* est un vaccin pentavalent qui comprend cinq virus génétiquement distincts, nommés réassortants. Ces derniers sont produits par combinaison de dix gènes de rotavirus bovins (en vert) avec un gène de rotavirus humain (parmi cinq) (autres couleurs). Ainsi, les virus sont essentiellement bovins et présentent une protéine humaine à leur surface. Quatre des virus réassortants ont un gène humain codant une variante de la protéine VP7 (G1, G2, G3 ou G4) et un virus réassortant porte le gène humain codant la forme P[8] des protéines VP4. Ce vaccin protège contre les quatre souches humaines de rotavirus les plus fréquentes, mais il a trop de gènes bovins pour déclencher la maladie.



Variant G1 de VP7 humain

Gène de virus bovin

Gène de virus humain

VP4 bovine

G2

G3

G4

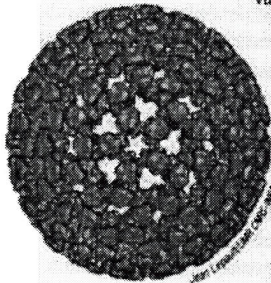
VP7 bovin

Variant P[8] de VP4 humain

A. J. Smith

D'autres voies de recherche...

La vaccination avec des vaccins vivants atténués (rotavirus ou autres) pose quelques difficultés. Dans le cas des enfants vaccinés contre le rotavirus, 15 à 50 pour cent d'entre eux sécrètent du virus dans leurs selles et dispersent de façon incontrôlée des virus vivants dans l'environnement. En outre, de nouveaux virus risquent d'apparaître par réassortiment entre une souche vaccinale et un rotavirus « sauvage » en cas d'infection naturelle d'un enfant vacciné. De surcroît, la stabilité génétique des virus atténués n'est pas établie, et la réversion vers un virus pathogène après vaccination demeure possible. Enfin, dans les pays en développement, l'interférence d'un vaccin contre le rotavirus avec le vaccin poliovirus, lui aussi administré par voie orale, n'a pas été évaluée. Des vaccins plus sûrs doivent être envisagés : nous en développons dans notre laboratoire.

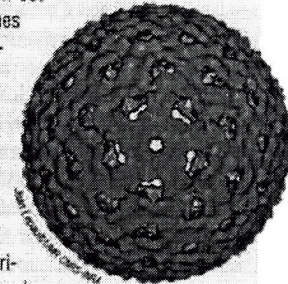


Particule pseudo-virale constituée de VP6 (en rouge) et VP2 (en jaune).

Les protéines de structure (VP) du rotavirus ont de remarquables capacités d'auto-assemblage. La synthèse simultanée, dans une cellule, des protéines VP2 et VP6 aboutit à la formation d'une grande quantité de particules pseudovirales, dites VLP pour *Viral like particle*. Leur synthèse par des cellules en culture est très reproductible. Ces VLP sont stables et ont la même architecture que le virus. Cependant, elles sont dépourvues de matériel génétique, si bien qu'elles ne sont pas infectieuses et sont sans risque. Qui plus est, les VLP peuvent contenir des antigènes d'autres virus, et l'on peut réaliser des vaccins polyvalents. Si l'on ajoute VP4 et VP7 – les protéines formant la coque

du rotavirus –, les particules pseudovirales obtenues sont alors immunologiquement semblables au rotavirus : elles déclenchent la même réaction immunitaire que le virus. Les VLP ont aussi l'avantage d'être produites dans des cultures de cellules d'insectes, mais aussi dans le lait de lapines génétiquement modifiées, techniques que nous avons appliquées en collaboration avec Louis-Marie Houdebine de l'INRA et la Société BioProtein. En outre, ce mode de production est rapide et économique : avec quelques lapines transgéniques, on produirait plusieurs kilogrammes de VLP par an. Plus récemment, des VLP de rotavirus ont été fabriquées, mais en quantité faible, dans des tomates génétiquement modifiées.

Des vaccins encore plus simples à produire, contenant une seule protéine (VP6 ou VP7) fabriquée, par exemple, dans la pomme de terre, sont en cours de développement. Il faut reconnaître que les mécanismes immunologiques de protection contre les infections à rotavirus sont complexes et encore mal connus ; ainsi, la protéine VP6, presque identique d'une souche de rotavirus à l'autre, a un rôle protecteur contre le rotavirus qui est souvent négligé, alors qu'il fournirait la base d'un vaccin antirotavirus à très large spectre. Qui plus est, certains modes d'administrations des vaccins non réplicatifs amélioreraient leur efficacité, comme c'est le cas pour les VLP administrées par voie rectale.



Particule pseudo-virale où la protéine VP7 (en bleu) a été ajoutée.

Didier PONCET
Virologie moléculaire et structurale, UMR CNRS-INRA, Gif-sur-Yvette

Le vaccin de GlaxoSmithKline, le *Rotarix*, a d'abord été testé en Amérique latine. Depuis 2004, plus de 30 pays en ont autorisé la vente ; le 14 décembre 2005, l'Agence européenne du médicament a donné son feu vert. Le *Rotarix* sera disponible en France fin mai 2006. En revanche, Merck a d'abord visé le marché américain. La FDA a approuvé son vaccin, le *Rotateq*, le 3 février 2006. L'Europe devrait prochainement lui emboîter le pas : le *Rotateq* sera commercialisé par Sanofi-Pasteur MSD.

Dans les pays en développement, les fabricants de vaccins s'intéressent également au rotavirus. Contrairement aux vaccins dont la préparation nécessite des techniques élaborées de biotechnologie, le vaccin contre le rotavirus est produit par des méthodes classiques de cultures cellulaires. Ainsi, sa fabrication est à la portée des petites sociétés. Aujourd'hui, plus de dix fabricants en Inde, Chine, Indonésie et au Brésil préparent des vaccins oraux contre le rotavirus ; une société chinoise a déjà obtenu l'autorisation de vendre son produit.

Grâce à ces deux vaccins, on pense que le rotavirus lâchera bientôt prise, mais des obstacles persistent. Beaucoup de pays en développement n'ont jamais entendu parler du rotavirus et ne comprennent ni ses funestes conséquences ni la nécessité d'un vaccin. Qui plus est, il faut vérifier que ces deux vaccins oraux sont sûrs et efficaces dans

les régions pauvres. Un essai clinique pour le *Rotateq* devrait être lancé d'ici la fin de l'année 2006 en Afrique ou en Asie. Bien que le développement de ces vaccins coûte plusieurs centaines de millions d'euros, ils ne devraient pas être trop chers si l'on veut vacciner les 135 millions d'enfants qui naissent chaque année dans le monde.

Dans dix ans, nous espérons que la vaccination aura éliminé le rotavirus, acteur majeur des diarrhées infantiles et des décès d'enfants dans les pays pauvres. Le rotavirus devrait bientôt rejoindre les micro-organismes responsables de la poliomyélite, de la variole et de la diphtérie, vaincus par les vaccins.

Roger GLASS dirige le Département des gastro-entérites virales du Centre américain de lutte contre les maladies, à Atlanta.

N. PAREZ et al., *Rectal immunization with rotavirus virus-like particles induces systemic and mucosal humoral immune responses and protects mice against rotavirus infection*, in *The Journal of virology*, vol. 80, pp. 1752-61, février 2006.

T. VESIKARI et al., *Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 354, pp. 23-32, janvier 2006.

G. RUIZ-PALACIOS et al., *Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 354, pp. 11-22, janvier 2006.

Auteur & Bibliographie